

(19) SU (11) 1624949 (13) A1

(51) 6 C07C237/30, C07C237/42,  
A61K31/165

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к авторскому свидетельству СССР

Статус: прекратил действие (по данным на 27.10.2004)

(14) Дата публикации: 1996.02.27

(21) Регистрационный номер заявки: 3186818/04

(22) Дата подачи заявки: 1987.12.15

(46) Дата публикации формулы изобретения:  
1996.02.27

(56) Аналоги изобретения: Дарьялова С.Л.  
и др. Метронидазол при лучевом  
лечении злокачественных  
новообразований. Мед. радиология,  
1986, N 7, с.6-13.

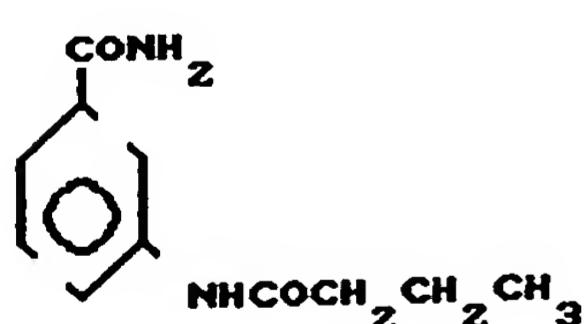
(72) Имя изобретателя: Красильников И  
И.И.; Алферова О.Ф.; Арапов О.В.

### (54) м,N-БУТИРИЛАМИНОБЕНЗАМИД, ОБЛАДАЮЩИЙ РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Изобретение относится к амидам карбоновых кислот, в частности к м, N-бутириламиноbenзамиду, который обладает радиосенсибилизирующей активностью. Цель - изыскание более эффективных радиосенсибилизаторов. Получение ведут из м-аминобензамида, масляного ангидрида и пиридина, выход 86%, т. пл. 178 - 180°C, брутто ф-ла  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ . 2 табл.

#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к органической химии, а именно к новому M,N-бутириламиноbenзамиду I формулы



который обладает радиосенсибилизирующей активностью и может найти

применение в медицине.

Целью изобретения является изыскание более эффективных радиосенсибилизаторов в ряду амидов карбоновых кислот.

Пример 1. Получение соединения I.

В одногорлую колбу помещают 1,4 г (0,01 моль) м-аминобензамида, 1,6 г (0,01 моль) масляного ангидрида и 30 мл пиридина. Смесь выдерживают на кипящей водяной бане 2 ч. Затем в вакууме отгоняют пиридин с остатками масляного ангидрида. Сухой остаток перекристаллизовывают из 70%-ного водного спирта, выход 1,72 г (86%), т. пл. 178-180°C.

Найдено, С 64,61; Н 6,20; N 13,59.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$

Вычислено, С 64,08; Н 6,79; N 13,59.

УФ-спектр (спирт),  $\lambda_{\text{макс}}$ : 244  $\text{H}_{\mu}$  ( $\approx$  5000), 293  $\text{H}_{\mu}$  ( $\approx$  100).

ИК-спектр (KBr): 3300, 3275, 3250, 3160, 2940, 1625, 1580, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

П р и м е р 2. Испытание полученного соединения на радиосенсибилизирующую активность и острую токсичность.

Эксперименты выполнены на беспородных белых мышах-самцах массой 18-20 г. Радиосенсибилизирующее действие оценивали по снижению 30-суточной выживаемости и укорочению средней продолжительности жизни погибших животных в сравнении с соответствующими показателями для облученных животных, не получавших препарата. Применяли два варианта общего равномерного гамма-облучения с мощностью дозы 1,7-1,8 Гр/мин:

однократное облучение в дозе 7,0 г;

фракционированное облучение (две дозы по 4,0 Гр каждая с интервалом 3 сут).

В первом варианте опыта препарат применяли через рот за 30 мин до облучения. Во втором варианте эксперимента препарат вводили внутрибрюшинно непосредственно после каждого сеанса облучения.

Острую токсичность препарата ( $CD_{50}$ ) оценивали в сравнении с токсичностью метронидазола (Polfa) на основании 30-суточной гибели необлученных животных.

Препараты применяли в виде водных суспензий на твине-80 в объеме раствора 0,2-0,4 мл. Животные контрольных групп получали соответствующие количества растворителя.

Терапевтическую широту препаратов определяли как отношение  $CD_{50}$  к эффективной дозе.

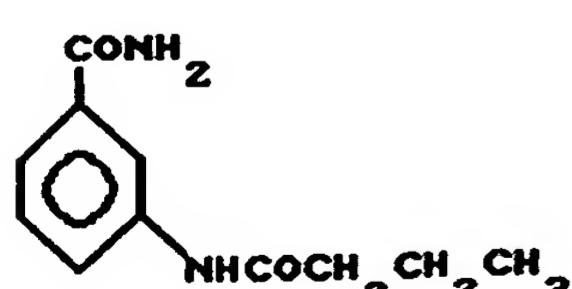
Результаты экспериментов представлены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 видно, что м,N-бутириламинонензамид, применяемый парентерально или через рот в дозе 10,0 мг/кг, оказывает выраженное радиосенсибилизирующее действие, снижая выживаемость облученных животных с 32-35 до 7,0-0%. Средняя продолжительность жизни погибших животных под влиянием препарата сокращается на 2-2,7 сут.

Из табл. 2 следует, что изучаемый препарат относится к числу малотоксичных соединений:  $CD_{50}$  при пероральном и внутрибрюшинных способах применения составляет соответственно 2000 и 1200 мг/кг. Хотя по критерию  $CD_{50}$  метронидазол менее токсичен, чем изучаемое соединение, но по наиболее существенному показателю терапевтической широте значительно уступает новому веществу (2,5-4,5 для метронидазола и 120-200 для M,N-бутириламинонензамида).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

M,N-Бутириламинонензамид формулы



обладающий радиосенсибилизирующую активностью.

**ИЗВЕЩЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИИ ПРАВОВОГО СТАТУСА**

Код изменения правового статуса	<b>РА4А - Прекращение действия авторского свидетельства СССР на территории РФ и выдача патента РФ на оставшийся срок (32/97)</b>
Номер бюллетеня	<b>16/1997</b>
Дата публикации бюллетеня	<b>1997.06.10</b>
(73) Имя патентообладателя	<b>НИИ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ</b>
Код изменения правового статуса	<b>МН4А - Досрочное прекращение действия патента РФ на основе заявления, поданного патентообладателем в Патентное ведомство</b>
Номер бюллетеня	<b>15/1998</b>
Дата публикации бюллетеня	<b>1998.05.27</b>
Дата прекращения действия патента	<b>1998.03.20</b>

**РИСУНКИ**[Рисунок 1](#), [Рисунок 2](#)

## Таблица 1

Радиосенсибилизирующее действие м,N-бутириламинобензамида в опытах на мышах

Доза облучения, Гр	Доза препарата, мг/кг	Способ введения препарата	Количество облученных животных	Выживаемость, %	СПЖ*, сут	P к контролю
7,0	10,0	Через рот	40	7,5	8,9	
	Контроль	-	40	32	11,6	<0,05

Продолжение табл.1

Доза облучения, Гр	Доза препарата, мг/кг	Способ введения препарата	Количество облученных животных	Выживаемость, %	СПЖ*, сут	Р к контролю

\*Средняя продолжительность жизни погибших животных.

Таблица 2

Острая токсичность и терапевтическая широта M,N-бутириламинобензамида и метронидазола в опытах на мышах при различных способах введения препаратов

Показатель	m, N-Бутириламинобензамид		Метронидазол	
	Через рот	Внутрибрюшинно	Через рот	Внутрибрюшинно
СД50, мг/кг	2000	1200	4500	2500
Эффективная доза, мг/кг	10	10	1000	1000
Терапевтическая широта	200	120	4,5	2,5

**DialogWeb™**

2/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010914117      \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1996-411068/ 199641

XRAM Acc No: C96-129492

New m-N-butyryl-amino-benzamide - has radio-sensitising activity and low toxicity

Patent Assignee: KRASILNIKOV I I (KRAS-I)

Inventor: ALFEROVA O F; ARAPOV O V; KRASILNIKOV I I

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1624949	A1	19960227	SU 3186818	A	19871215	199641 B

Priority Applications (No Type Date): SU 3186818 A 19871215

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

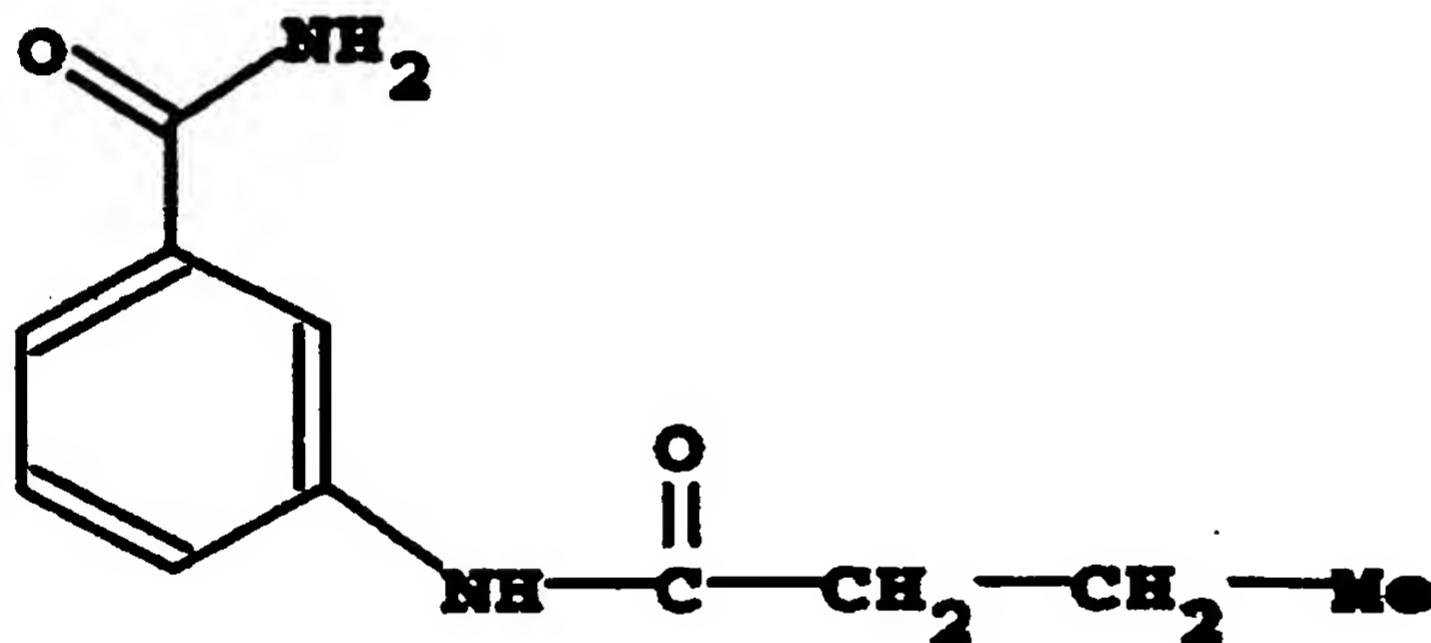
SU 1624949 A1 3 C07C-237/30

Abstract (Basic): SU 1624949 A

m-N-butyrylamino-benzamide of formula (I) is new:

(I) may be prepd. by reaction of m-aminobenzylamine with butyric anhydride and pyridine.

USE - (I) has radio-sensitizing activity.

ADVANTAGE - (I) is more toxic than metronidazole as measured by the LD<sub>50</sub>, but has a much higher TI than metronidazole.

Title Terms: NEW; N; BUTYRYL; AMINO; BENZAMIDE; RADIO; SENSITIVE; ACTIVE; LOW; TOXIC

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07C-237/30

International Patent Class (Additional): A61K-031/165; C07C-237/42

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-D03

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* G012 G100 J0 J012 J3 J331 J341 M210 M213 M231 M262 M281 M320 M414  
M510 M520 M531 M540 M710 M903 M904 9641-24401-N

Generic Compound Numbers: 9641-24401-N

©1997-2004 Dialog, a Thomson business - Version 2.5